

総説**REVIEW ARTICLE****低出力レーザーの生体作用**

櫛引 俊宏, 平沢 壮, 大川 晋平, 石原 美弥

防衛医科大学校 医用工学講座

(平成 25 年 12 月 26 日受理, 平成 26 年 1 月 23 日掲載決定)

Biological Function of Low Reactive Level Laser Therapy

Toshihiro Kushibiki, Takeshi Hirasawa, Shinpei Okawa, Miya Ishihara

Department of Medical Engineering, National Defense Medical College

(Received December 26, 2013, Accepted January 23, 2014)

要旨

低出力のレーザーを用いた治療である Low reactive Level Laser Therapy (LLLT) とは, 細胞内外に存在する光受容体にレーザーのエネルギーを受容させ, 引き続いて起こる生理変化を利用したものである. LLLT が提唱されて 40 年間で創傷治癒促進, 疼痛や炎症の緩和といった有効な生物学的作用が報告されており, 近年では幅広い治療分野において応用が試みられている. 本論文では, これまでの著者らの報告を含めて, 細胞レベルでの LLLT のメカニズムについて論じる.

キーワード: 低反応レベルレーザー治療, 細胞内光受容体, 遺伝子発現制御

Abstract

Low reactive level laser therapy (LLLT) is mainly focused on the activation of intracellular or extracellular chromophore and the initiation of cellular signaling by using low power lasers. Over the past forty decades, it was realized that the laser therapy had the potential to improve wound healing and reduce pain and inflammation. In recent years, the term “low reactive level laser therapy (LLLT)” has become widely recognized. In this review, we will describe the mechanisms of action of LLLT at a cellular level. Finally, our recent research results that LLLT enhanced the cells differentiation will also be described.

Key words: Low reactive Level Laser Therapy (LLLT), intracellular chromophore, regulation of gene expression

1. はじめに

低出力のレーザーを用いた治療である Low reactive Level Laser Therapy (LLLT) とは, およそ数百 mW 以下の照射パワーで生体にレーザーを照射し, その生理活性変化を期待したものである. 1967 年, Mester らは生体組織へのレーザー照射による発がん要因の有無をテストするため, 低エネルギーのレーザー (波長 694 nm のルビーレーザー) を剃毛したマウス背部へ照射した. その結果, 発がんという結果は認められなかったが, レーザー照射部

位の体毛成長速度が非照射部位に比べて促進されていることを発見した¹⁾. この現象は生体に対する初めてのレーザーを用いた作用の確認といわれ, LLLT の始まりであるとされている. そもそも, 光を用いた治療は古くから行われており, 紫外線療法も 100 年以上前より行われていたが²⁾, 光のなかでも単色性および干渉性に優れるレーザーによる生物作用は初めての報告であった. Mester らは引き続いて 1971 年に, レーザーを用いた LLLT の創傷治癒促進効果に関する報告を行っている³⁾. それ以降,

LLLTに関する報告は多岐にわたり、臨床例をはじめとして、創傷治癒促進効果、コラーゲン合成促進だけではなく、細胞増殖効果、炎症抑制、疼痛緩和、骨折治癒促進や局所の血流改善など、次節で記述する広範な生物学的効果が報告されている。これまでの多数の臨床研究成果により、LLLTは副作用の少ない治療方法として広く普及しても問題ないようにも思えるが、現在の臨床現場でLLLTを用いている医師は決して多くはない。一体何が障壁となっているのであろうか？

1971年のMesterらの最初の報告では、創傷治癒効果を得るためには照射パワー5-25 mWのヘリウムネオンレーザーを1-1.5 J/cm²の照射エネルギー密度(フルエンス)で患部に照射することを提唱した^{3,4)}。実際、そのレーザー照射条件によって多くの有効な報告が出ているが、必ずしも効果の再現性が得られていないといった報告もある。一方では、レーザー照射による単なる温度上昇による効果であるといった意見や、術者や施設により異なった結果が表れているという意見もある。LLLTは歴史ある治療方法であるが、発展がめざましい分子生物学的手法などを用いて治療メカニズムを解明し、エビデンスに基づいた治療効果を詳細に検証しなければならない学際的な研究領域といえる。そのためにも、これまで積み上げられている臨床報告例を丹念に精査し、分子生物学的知見を踏まえた生物作用、細胞作用についての研究を行うことが重要であると著者らは考えている。レーザーによるLLLTが始まってすでに50年を目前としている今日、毎年多くの臨床報告例、*in vitro*研究、動物実験結果が得られているにもかかわらず、現在の臨床現場でLLLTを第一選択治療法としてレーザーを用いている医師は決して多くはない。その理由として総説論文でよく拝見するのが、レーザー照射パラメータが術者・施設・製造メーカによって統一されていないということであるが、すべての治療条件を患者や実験動物にあてはめることは容易ではない。さらに、レーザーが照射される側の生体(細胞)にも目を向ける必要がある。そこで本稿では、まず、LLLTの代表的な生物学的効果を挙げる。次に、これら生物学的効果のメカニズムとして細胞レベルでのLLLTの作用を記述する。著者らのこれまでの研究結果から、①細胞内光受容体の存在と光受容に続く生理活性変化、②レーザー照射後の細胞内シグナルカスケードの変化、③レーザー照射後の遺伝子発現調節が起こることを確認している。①から③は単独で起こっているのではなく、相互作用しながら最終的にレーザー照射後の細胞機能変化が起きていることを中心に考察する。これまでに著者らは、レーザーの波長、パワー、照射時間を変化させ(一部の波長についてはレーザーのパルス幅も変化させ)、また、照射対象となる細胞も様々な動物種および組織由来の細胞を用いてきている。その中から得られた代表的な結果についても記述する。

2. LLLTの代表的な生物学的効果の概要

2.1 創傷治癒効果

LLLTによる創傷治癒促進作用には多くの報告があり、ここではその代表的な論文を紹介する。ケラチノサイトに

波長632 nmのヘリウムネオンレーザーを照射すると、インターロイキン1α及び8のmRNAの発現が上昇し、ケラチノサイトのmigrationと増殖が促された結果、創傷治癒効果が出ているといった報告がある⁵⁾。また、Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)⁶⁾やTransforming Growth Factor β (TGF β)⁷⁾の発現が増加するという報告もあり、創傷治癒に関わるケラチノサイトや線維芽細胞における種々のサイトカインや成長因子の発現が確認されている。

2.2 抗炎症効果

リポ多糖により誘発した腹膜炎モデルマウスの炎症部位に、波長904 nmのGaAsレーザーを照射した結果、炎症性細胞の遊走を抑制したという報告⁸⁾や、カラゲナン誘発性の胸膜炎モデルラットに対する波長660 nmのInGaAlPレーザー照射により種々の炎症性サイトカインの産生抑制とともに炎症性細胞の遊走抑制がみられたという報告⁹⁾がある。LLLTによる抗炎症効果の報告では、Albertiniのグループを中心に報告が相次いでいる¹⁰⁻³⁰⁾。

2.3 骨に対する作用

LLLTによる骨芽細胞の増殖、骨形成促進³¹⁾や骨修復³²⁾についても報告がある。そのメカニズムとして、レーザー照射後のInsulin-like Growth Factor (IGF)-1³³⁾、MAPK/ERK³⁴⁾やBMP/Smadカスケード³⁵⁾の関与が報告されている。

2.4 神経に対する作用

神経損傷部位における神経修復にLLLTが有効であるという報告³⁶⁻³⁹⁾だけでなく、疼痛緩和に関する報告も多い。疼痛緩和に対するLLLTの効果については近年急速に報告数が増加している分野であり、本特集号にも総説が掲載されているので詳細はそちらをご覧ください。

2.5 その他

その他に、関節軟骨⁴⁰⁾、筋組織⁴¹⁻⁴³⁾に対するLLLTの生物学的効果も報告されている。また、毛髪身長⁴⁴⁻⁴⁸⁾、ニキビ治療^{49,50)}やシワ除去^{51,52)}などの美容外科におけるLLLT応用もある。

3. レーザーに応答する細胞作用

上述したLLLTの生物学的効果について、動物実験や臨床研究の報告があるが、そのメカニズムを解明するためにはレーザーに反応する細胞作用を考慮する必要がある。そこで本節では、細胞内にある光受容体とは何か、細胞にレーザーが照射されると何が起きているのか、解説する。

3.1 細胞内光受容体

光生物学分野でよく話題となる細胞内での光受容体とは、細胞内の特定の吸収帯を有する物質に光子が吸収されることである⁵³⁾。また、光受容体とはその分子(または分子の一部)に光子のエネルギーを吸収することのできる物質である。細胞内では特にミトコンドリア呼吸鎖内において光受容体が多く存在するといわれている。

3.1.1 チトクロム c オキシダーゼ (Cytochrome c oxidase)

チトクロム c オキシダーゼはミトコンドリア呼吸鎖において呼吸基質からチトクロム系を経て伝達される電子を直接分子状酸素に渡す酵素である。種々の酸化状態におけるチトクロム c オキシダーゼの光吸収スペクトルが測定されており、それは光に対する生体の応答スペクトルにとっても近似している。チトクロム c オキシダーゼは特に可視域の波長 600 nm から近赤外領域の光に対する光受容体とされている⁵⁴⁾。これまでに、チトクロム c オキシダーゼを光受容体であるとした細胞への光作用に関する研究、特に神経系細胞を用いた研究が多く報告されている。神経細胞への赤外光照射がテトロドトキシン誘発性電位依存性ナトリウムチャンネル抑制によって促進されるチトクロム c オキシダーゼの還元状態を逆転させ、その活性を増加させることが報告されている⁵⁵⁾。また、ミトコンドリアにレーザー照射を行った後、チトクロム c オキシダーゼの活性増加とポーラログラフィーによる酸素取り込み量の増加を確認し、それに続く ATP 産生増加に関する報告もある⁵⁶⁾。他にもレーザー照射後のチトクロム c オキシダーゼ活性や ATP 産生増加による細胞増殖促進効果についての *in vivo* および *in vitro* の研究が多く報告されている⁵⁷⁻⁶⁵⁾。

3.1.2 ポルフィリン

ポルフィリンとは4つのピロール環が4つのメチン基と交互に結合した大環状化合物とその誘導体の総称である。多くは緑色または赤色を呈し、特異な吸収スペクトルおよび赤色蛍光を示す。生体内を含め、自然界に存在するポルフィリン類はピロール環の4個の窒素原子に鉄原子またはマグネシウム原子が配位して錯体を作って存在している。その中でもプロトポルフィリン IX (PPIX) の鉄錯体はヘモグロビン、カタラーゼやペルオキシダーゼなどの配位原子団として含まれ、ミトコンドリア内のチトクロムにも鉄ポルフィリンが存在している (b型以外)。PPIX の光吸収スペクトルには波長 400-650 nm にかけて5つのピークが存在し、吸収波長が長いほどその吸収ピークの大きさは相対的に減少している。レーザー照射によって光子を吸収して3重項状態となった PPIX は、近傍に存在する基底状態の酸素原子にエネルギーを移動し活性酸素種を生成する。外部から PPIX またはその前駆体である 5-ALA などを投与し、局所のレーザー照射によって活性酸素種を発生させ、がん細胞や血管内皮細胞を死滅させるのが光線力学療法 (Photodynamic Therapy) として知られている。しかし、活性酸素種によって細胞を死滅させるのではなく、低いエネルギーで長時間のレーザー照射を行った際に細胞増殖活性が増加することも報告されている⁶⁶⁾。著者らも細胞を死滅させることなく、低用量の PPIX が細胞内に存在するときにレーザーを照射すると、細胞機能の変化がみられることを確認している。活性酸素種については後述するが、細胞内光受容体であるポルフィリン類は光受容後に発生する活性酸素種を介して、さまざまな生物化学反応を細胞内で行っていると考えられている。

3.1.3 フラボタンパク質 (フラビントタンパク質)

フラボタンパク質 (フラビントタンパク質) とは、リボフラビン (フラビンアデニンヌクレオチド; FAD またはフラビンアデニンモノヌクレオチド; FMD) を補欠分子団とした複合タンパク質の総称である。ほとんどのフラボタンパク質は鉄、モリブデン、銅やマンガンのような重金属を含み、フラビン酵素として機能している。波長 350-500 nm にかけて吸収ピークが存在する。フラボタンパク質は生物発光、酸化ストレスによるラジカルの除去、DNA 修復やアポトーシスといった広範な生物プロセスに関与している⁶⁷⁾。フラボタンパク質を細胞内光受容体として研究している報告も、著者らの報告も含めて、多く存在している⁶⁸⁻⁷⁰⁾。

3.1.4 その他

本稿では LLLT に関与する細胞内光受容体として代表的な3種類を紹介したが、その他の光受容体としてロドプシン、ビリルビン、メラニン、プテリン、ビタミン B6 やビタミン K、NAD (P)H やウロカニン酸やトリプトファンなど数多く存在する。

3.2 レーザー照射後の細胞内シグナルカスケード

細胞内光受容体に吸収された光子のエネルギーが他のタンパク質などへエネルギー遷移を繰り返して細胞内シグナルカスケードに変化を与え、そのシグナルカスケードの変化により、遺伝子発現・タンパク質発現変化へと結びついていると考える研究者が多い。しかしながら、光子のエネルギーを受けた光受容体が、どのようにして核内へそのシグナルを伝えているのか、また、どのようにして、シグナルが伝えられた核内で個別の遺伝子発現制御を行っているのかについて報告はされていない。後述するが、これまでに著者らは、FAD を補酵素として有している細胞内クリプトクロムを光受容体として解析を進め、未分化幹細胞の分化促進・抑制に関する研究を行ってきた^{69,70)}。光を受容したクリプトクロムが核内へ移動し、E-box とよばれる遺伝子配列下流に存在するタンパク質の発現が制御されている可能性を示唆している。さらに、活性酸素腫などの数多くの因子が相互作用して細胞機能を制御していると考えている。ここでは、光受容体への光子のエネルギー吸収以外に、LLLT によってどのような現象が細胞内で起きているのか、いままでわかっている範囲で記述してみたい。

3.2.1 酸化還元経路

これまでにいくつかの活性酸素種または活性窒素種がミトコンドリアから核へのシグナル伝達に関与していると報告されている。それらは細胞内において、NAD または NADH、NADP または NADPH、グルタチオンまたは硫化グルタチオン、チオレドキシシンまたは硫化チオレドキシシンといった化合物と反応する⁷¹⁾。また、これらの活性種に対するいくつかのセンサー (代表的なものとしてスーパーオキシドジスムターゼ; SOD) が細胞内に存在している⁷²⁾。細胞内で活性酸素種が発現すると、細胞は自身を防御するために種々の遺伝子発現制御を

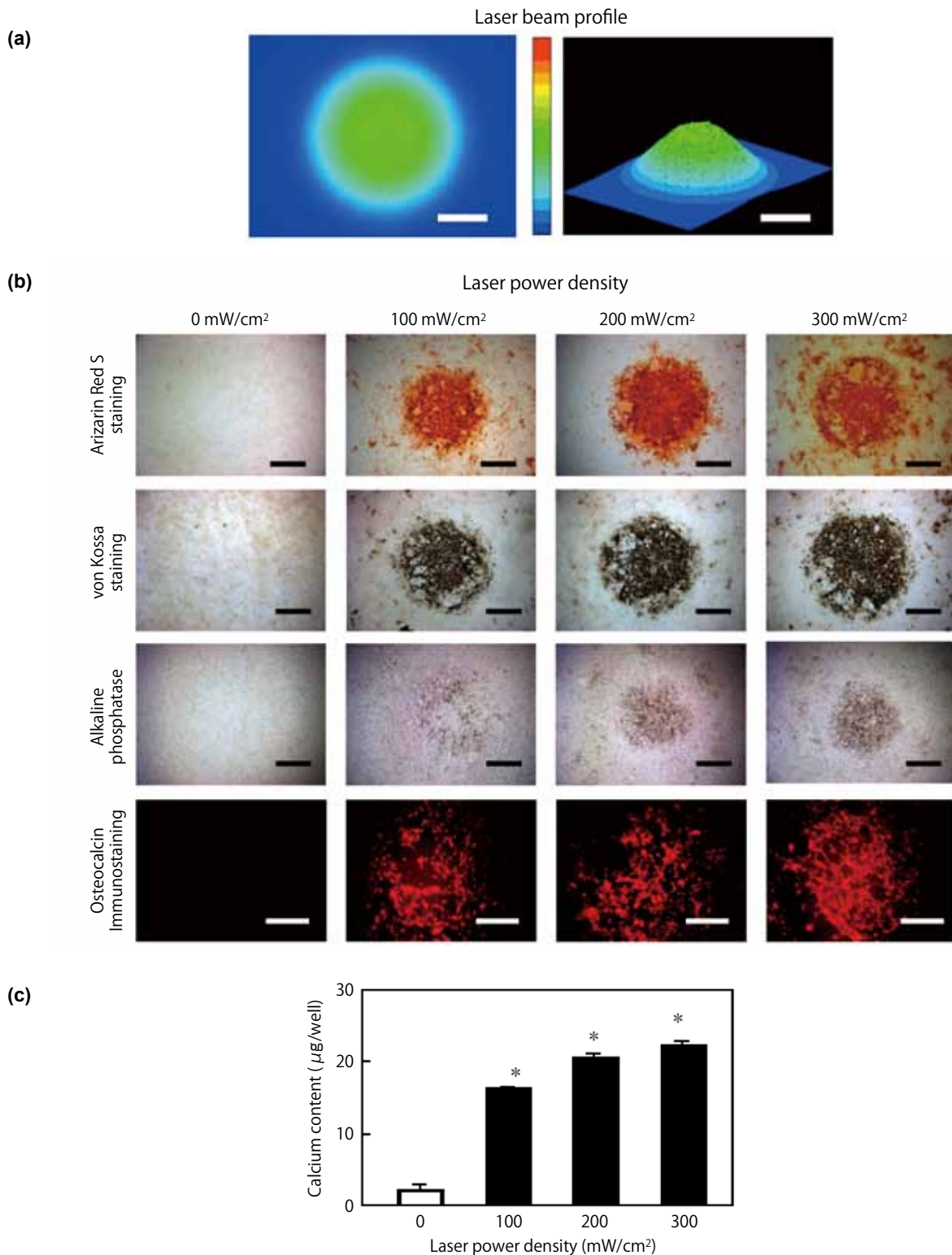


Fig.1 (a) The beam profile of the blue laser (wavelength; 405 nm, continuous wave). Mouse mesenchymal stromal cells were irradiated for 180 sec at various laser power densities. Scale bars = 200 µm. (b) Histochemical analysis of laser irradiated mouse mesenchymal stromal cells. Calcium deposition of laser irradiated mouse mesenchymal stromal cells was stained by Alizarin red-S (magnification: x50). At 5 days post-irradiation, calcium deposition had increased around the cells in a dose-dependent manner. Calcium phosphate deposition was evaluated by von Kossa staining (magnification: x50). The area expressing alkaline phosphatase (ALP) activity was stained (magnification: x50). Laser irradiated samples displayed immunopositive staining for osteocalcin, a marker of osteoblast differentiation (magnification: x100). Scale bars = 200 µm (for Alizarin red-S, von Kossa, and ALA staining) and 100 µm (for osteocalcin immunostaining). (c) The quantitative calcium content increased after laser irradiation relative to non-irradiated cells. Calcium content increases varied with laser energy. *, p<0.01: significant difference between the calcium content of laser-irradiated MSCs and controls. Adapted with permission ⁶⁹⁾, copyright (2008).

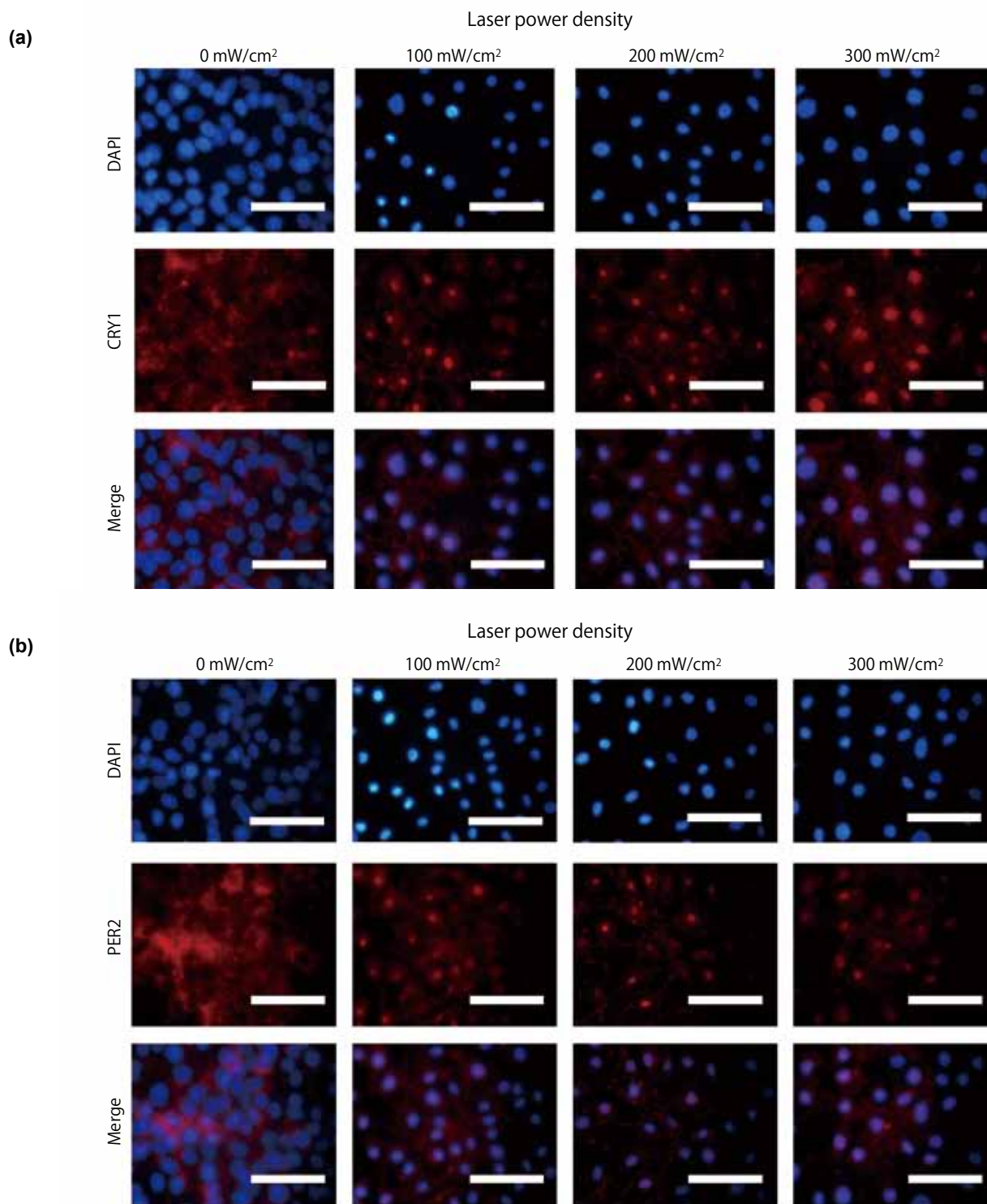


Fig.2 Intracellular location of mCRY1 (a) and mPER2 (b) proteins in mouse mesenchymal stromal cells 24 hr after laser irradiation. Cells were double-labeled with DAPI (blue, upper panel) and mCRY1 or mPER2 (red, center panel). The lower panel provides a merged image. mCRY1 and mPER2 localized to the cytoplasm prior to laser irradiation. After laser irradiation, proteins translocated to the nucleus. Scale bars = 30 μ m. Adapted with permission ⁶⁹⁾, copyright (2008).

行う (それでも解決できない場合はアポトーシスを起こす) ⁷³⁾. 特に細胞自身の増殖活性をコントロールするタンパク質が発現し, 活性酸素種の有無やその量によって遺伝子発現が厳密に制御されており, 活性酸素種がまるで細胞内のセカンドメッセンジャーとして振舞っている ^{74,75)}. また, 活性酸素種が細胞機能を変化させることも

報告されている ⁷⁶⁾. LLLT の分野においては, 波長 630 nm 付近のレーザーを細胞に照射することで細胞内に活性酸素種が発生することが報告されている ^{77,78)}. また, 著者らも波長 405 nm のレーザーを種々の細胞に照射すると, 細胞内の活性酸素種量が著しく増大する現象を発見している ⁷⁹⁾. レーザー照射によって細胞内で活性酸

素種が発生するメカニズムは不明のままであるが、細胞内に存在する PPIX などの光受容体からのエネルギー遷移の関与も考えられる。さらに、レーザー照射により増加する一酸化窒素 (NO) やその合成酵素 (iNOS) も細胞機能を制御していると報告されている^{78,80-83)}。レーザー照射により光受容体の活性制御や細胞内活性酸素種発生量の制御を行い、最終的に細胞機能を制御していると考えられている。

3.2.2 遺伝子転写因子

上述の酸化還元経路が引き金となり、多くの転写因子の発現が変化していることが報告されている。ここでは代表的な転写因子として NF- κ B^{84,85)} の簡単な紹介にとどめるが、一つ一つの報告を丹念に見ていくと、非常に多くの細胞機能を担っている転写因子の発現がレーザー照射によって増減していることが分かる。NF- κ B は転写因子として interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 や tumor necrosis factor (TNF)- α など炎症性サイトカインを同時に複数発現させるだけでなく、癌細胞の増殖や不死化に重要なアポトーシス関連タンパク質も発現させる。LLLT によって生じた酸化還元経路が引き金となって NF- κ B の発現が増加することが報告されており^{84,85)}、LLLT によって間接的に各種サイトカインの発現が亢進している一因とされている。

3.2.3 サーカディアンリズム

1日を1周期とするサーカディアンリズムは、生物の進化の初期に獲得された生命機能であり、単細胞生物から哺乳類・ヒトにいたるまで、現在の地球に生存する多くの生物種に見られる生命現象である。哺乳類の時計遺伝子は数種の遺伝子群からなり、安定した約24時間周期の分子リズムを作り出している。Brain-Muscle ARNT-like protein 2 (BMAL2), CLOCK (CLK), Cryptochrome (CRY), Period (PER) など、種々のタンパク質が研究されているが、これらの分子時計は体中ほぼすべての細胞に存在して細胞内の時計の役割を果たし、細胞分裂など種々の細胞活動の時間を規定している。その中でも CRY は青色光を吸収し励起される FAD を補酵素 (発色団) としてもっている。CRY は高等植物やショウジョウバエなどでは青色光受容体として知られているが⁸⁶⁾、CRY の光受容により CRY 分子内で何が起きているのかという光受容過程は依然として不明のままである。これまでに知られている光受容体は、いずれも発色団の光異性をきっかけにその構造変化がアポタンパク質に伝わり、タンパク質全体の構造変化が引き起こされることにより光受容シグナルが伝えられている。しかし CRY の場合、発色団が FAD であるため光異性は起こりえない。光により励起された FAD から何らかの基質に電子移動が起こることが考えられるが、詳細は明らかになっていない。

一方、骨組織は骨芽細胞による骨生成と破骨細胞による骨吸収のバランスの上に成り立っており、骨形成もまたホメオスタシスである。骨形成がサーカディアンリズムに依存するという Fu らの報告⁸⁷⁾ や、骨芽細

胞における BMP-4 の発現にサーカディアンリズムの中心的な役割を果たす E-box motif が関与しているという Kawasaki らの報告⁸⁸⁾ から、CRY は単なるサーカディアンリズムの発振だけではなく、E-box を介した種々のホメオスタシスや基礎生理現象に関与している物質であることがわかる。そこで著者らの研究では CRY の補酵素・FAD の吸収帯である波長 405 nm のレーザーを用い、細胞へレーザーを照射した後の CRY の細胞内分布や発現量変化について研究を行っている。Fig.1 に本研究で用いた波長 405 nm レーザーのビームプロファイルと、それをマウス骨髄間葉系細胞に3分間照射後、5日間骨分化培地で培養した結果を示した。そのビームプロファイルと全く同様の形状でアリザリンレッドおよび von Kossa 染色された。すなわちリン酸カルシウムの沈着が認められた。また、Fig.1 に骨芽細胞への分化マーカーであるアルカリフォスファターゼ染色およびオステオカルシンの免疫染色の結果も合わせて示した。この結果からもレーザー照射群においてアルカリフォスファターゼおよびオステオカルシンの発現が亢進することを確認できた。これらの結果から、骨髄間葉系細胞に波長 405 nm のレーザーを照射することで、骨芽細胞への分化を促進することができた。さらに Fig.2 に CRY1 および PER2 の免疫染色の結果を示した。波長 405 nm レーザーを照射していない細胞は CRY1 および PER2 が細胞質に存在しているのに対し、照射した細胞は CRY1 および PER2 が核へと移行していることが明らかとなった⁶⁹⁾。この研究結果では、マウス骨髄間葉系細胞に波長 405 nm のレーザーを照射後、CRY1 の細胞内局在を細胞質から核へと移行させ、CRY1 自身の発現抑制を含めた E-box 下流に存在するタンパク質群の発現を制御している。さらにこれまでに著者らは同様のレーザーを用いて脂肪細胞への分化抑制⁶⁹⁾ や軟骨細胞への分化促進作用⁸⁷⁾ についても報告している。

4. おわりに

レーザー医学・光生物学に関する研究は、臨床・基礎研究分野ともに多岐多方面にわたっており、いずれの分野でも新しい診断・治療方法の開発の研究が活発に行われている。本稿で紹介したレーザー・光がおよぼす細胞作用もその一分野であり、今後もそれらの適応範囲や研究のブレークスルーを目指して多くの研究結果が公表されると確信している。著者がこれまで得られた多くの研究結果から感じることは、レーザー・光に必ず生体(細胞)は反応するということである。それらのメカニズムも、使用するレーザー・細胞・実験条件などによって大きく異なり、それら一つずつ解析して結果を積み上げていく必要がある。生命誕生当初から利用してきた光エネルギーを、これからは光診断、LLLT や Photodynamic Therapy (PDT) を中心とした疾病の診断・治療のツールとして積極的に利用できる技術・方法が展開されていくことを期待している。

利益相反の開示

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) E. Mester, B. Szende, P. Gartner: The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother (Berl)*, 9: 621-626, 1968.
- 2) R. Roelandts: The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol*, 46: 926-930, 2002.
- 3) E. Mester, T. Spiry, B. Szende, J.G. Tota: Effect of laser rays on wound healing. *Am J Surg*, 122: 532-535, 1971.
- 4) E. Mester, E. Jaszszagi-Nagy: Biological effects of laser radiation. *Radiobiol Radiother (Berl)*, 12: 377-385, 1971.
- 5) H.S. Yu, K.L. Chang, C.L. Yu, J.W. Chen, G.S. Chen: Low-energy helium-neon laser irradiation stimulates interleukin-1 alpha and interleukin-8 release from cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 107: 593-596, 1996.
- 6) N. Kipshidze, V. Nikolaychik, M.H. Keelan, L.R. Shankar, A. Khanna, R. Kornowski, M. Leon, J. Moses: Low-power helium: neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor and promotes growth of endothelial cells in vitro. *Lasers Surg Med*, 28: 355-364, 2001.
- 7) A. Khanna, L.R. Shankar, M.H. Keelan, R. Kornowski, M. Leon, J. Moses, N. Kipshidze: Augmentation of the expression of proangiogenic genes in cardiomyocytes with low dose laser irradiation in vitro. *Cardiovasc Radiat Med*, 1: 265-269, 1999.
- 8) F. Correa, R.A. Lopes Martins, J.C. Correa, V.V. Iversen, J. Joenson, J.M. Bjordal: Low-level laser therapy (GaAs lambda = 904 nm) reduces inflammatory cell migration in mice with lipopolysaccharide-induced peritonitis. *Photomed Laser Surg*, 25: 245-249, 2007.
- 9) E.S. Boschi, C.E. Leite, V.C. Saciura, E. Caberlon, A. Lunardelli, S. Bitencourt, D.A. Melo, J.R. Oliveira: Anti-Inflammatory effects of low-level laser therapy (660 nm) in the early phase in carrageenan-induced pleurisy in rat. *Lasers Surg Med*, 40: 500-508, 2008.
- 10) F. Aimbire, R. Albertini, M.T. Pacheco, H.C. Castro-Faria-Neto, P.S. Leonardo, V.V. Iversen, R.A. Lopes-Martins, J.M. Bjordal: Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNFalpha levels in acute inflammation. *Photomed Laser Surg*, 24: 33-37, 2006.
- 11) F. Aimbire, A.P. Ligeiro de Oliveira, R. Albertini, J.C. Correa, C.B. Ladeira de Campos, J.P. Lyon, J.A. Silva, Jr., M.S. Costa: Low level laser therapy (LLLT) decreases pulmonary microvascular leakage, neutrophil influx and IL-1beta levels in airway and lung from rat subjected to LPS-induced inflammation. *Inflammation*, 31: 189-197, 2008.
- 12) F. Aimbire, F.V. Santos, R. Albertini, H.C. Castro-Faria-Neto, J. Mittmann, C. Pacheco-Soares: Low-level laser therapy decreases levels of lung neutrophils anti-apoptotic factors by a NF-kappaB dependent mechanism. *Int Immunopharmacol*, 8: 603-605, 2008.
- 13) R. Albertini, F. Aimbire, A.B. Villaverde, J.A. Silva, Jr., M.S. Costa: COX-2 mRNA expression decreases in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low level laser therapy. *Inflamm Res*, 56: 228-229, 2007.
- 14) R. Albertini, F.S. Aimbire, F.I. Correa, W. Ribeiro, J.C. Cogo, E. Antunes, S.A. Teixeira, G. De Nucci, H.C. Castro-Faria-Neto, R.A. Zangaro, R.A. Lopes-Martins: Effects of different protocol doses of low power gallium-aluminum-arsenate (Ga-Al-As) laser radiation (650 nm) on carrageenan induced rat paw oedema. *J Photochem Photobiol B*, 74: 101-107, 2004.
- 15) R. Albertini, A.B. Villaverde, F. Aimbire, J. Bjordal, A. Brugnera, J. Mittmann, J.A. Silva, M. Costa: Cytokine mRNA expression is decreased in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg*, 26: 19-24, 2008.
- 16) R. Albertini, A.B. Villaverde, F. Aimbire, M.A. Salgado, J.M. Bjordal, L.P. Alves, E. Munin, M.S. Costa: Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wavelengths (660 nm and 684 nm) in carrageenan-induced rat paw edema. *J Photochem Photobiol B*, 89: 50-55, 2007.
- 17) A.C. Alves, R.D. Vieira, E.C. Leal-Junior, S.A. Dos Santos, A.P. Ligeiro, R. Albertini, J.A. Junior, P.D. de Carvalho: Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. *Arthritis Res Ther*, 15: R116, 2013.
- 18) F. Bortone, H.A. Santos, R. Albertini, J.B. Pesquero, M.S. Costa, J.A. Silva, Jr.: Low level laser therapy modulates kinin receptors mRNA expression in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation. *Int Immunopharmacol*, 8: 206-210, 2008.
- 19) H.L. Casalechi, E.C. Leal-Junior, M. Xavier, J.A. Silva, Jr., T. de Carvalho Pde, F. Aimbire, R. Albertini: Low-level laser therapy in experimental model of collagenase-induced tendinitis in rats: effects in acute and chronic inflammatory phases. *Lasers Med Sci*, 28: 989-995, 2013.
- 20) P. de Almeida, R.A. Lopes-Martins, S.S. Tomazoni, G.M. Albuquerque-Pontes, L.A. Santos, A.A. Vanin, L. Frigo, R.P. Vieira, R. Albertini, T. de Carvalho Pde, E.C. Leal-Junior: Low-level laser therapy and sodium diclofenac in acute inflammatory response induced by skeletal muscle trauma: effects in muscle morphology and mRNA gene expression of inflammatory markers. *Photochem Photobiol*, 89: 501-507, 2013.
- 21) F.M. de Lima, R. Albertini, Y. Dantas, A.L. Maia-Filho, L. Santana Cde, H.C. Castro-Faria-Neto, C. Franca, A.B. Villaverde, F. Aimbire: Low-level laser therapy restores the oxidative stress balance in acute lung injury induced by gut ischemia and reperfusion. *Photochem Photobiol*, 89: 179-188, 2013.
- 22) F.M. de Lima, A.B. Villaverde, R. Albertini, J.C. Correa, R.L. Carvalho, E. Munin, T. Araujo, J.A. Silva, F. Aimbire: Dual Effect of low-level laser therapy (LLLT) on the acute lung inflammation induced by intestinal ischemia and reperfusion: Action on anti- and pro-inflammatory cytokines. *Lasers Surg Med*, 43: 410-420, 2011.
- 23) F.M. de Lima, A.B. Villaverde, R. Albertini, A.P. de Oliveira, H.C. Faria Neto, F. Aimbire: Low-level laser therapy associated to N-acetylcysteine lowers macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) mRNA expression and generation of intracellular reactive oxygen species in alveolar macrophages. *Photomed Laser Surg*, 28: 763-771, 2010.
- 24) E.M. Laraia, I.S. Silva, D.M. Pereira, F.A. dos Reis, R. Albertini, P. de Almeida, E.C. Leal Junior, P. de Tarso Camillo de Carvalho: Effect of low-level laser therapy (660 nm) on acute inflammation induced by tenotomy of Achilles tendon in rats. *Photochem Photobiol*, 88: 1546-1550, 2012.
- 25) R.A. Lopes-Martins, R. Albertini, P.S. Martins, J.M. Bjordal, H.C. Faria Neto: Spontaneous effects of low-level laser therapy (650 nm) in acute inflammatory mouse pleurisy induced by carrageenan. *Photomed Laser Surg*, 23: 377-381, 2005.
- 26) F. Mafra de Lima, M.S. Costa, R. Albertini, J.A. Silva, Jr., F. Aimbire: Low level laser therapy (LLLT): attenuation of cholinergic hyperreactivity, beta(2)-adrenergic hyporesponsiveness and TNF-alpha mRNA expression in rat

- bronchi segments in *E. coli* lipopolysaccharide-induced airway inflammation by a NF-kappaB dependent mechanism. *Lasers Surg Med*, 41: 68-74, 2009.
- 27) F. Mafra de Lima, K.T. Naves, A.H. Machado, R. Albertini, A.B. Villaverde, F. Aimbire: Lung inflammation and endothelial cell damage are decreased after treatment with phototherapy (PhT) in a model of acute lung injury induced by *Escherichia coli* lipopolysaccharide in the rat. *Cell Biol Int*, 33: 1212-1221, 2009.
 - 28) F. Mafra de Lima, A.B. Villaverde, M.A. Salgado, H.C. Castro-Faria-Neto, E. Munin, R. Albertini, F. Aimbire: Low intensity laser therapy (LILT) in vivo acts on the neutrophils recruitment and chemokines/cytokines levels in a model of acute pulmonary inflammation induced by aerosol of lipopolysaccharide from *Escherichia coli* in rat. *J Photochem Photobiol B*, 101: 271-278, 2010.
 - 29) D. Pires, M. Xavier, T. Araujo, J.A. Silva, Jr., F. Aimbire, R. Albertini: Low-level laser therapy (LLL; 780 nm) acts differently on mRNA expression of anti- and pro-inflammatory mediators in an experimental model of collagenase-induced tendinitis in rat. *Lasers Med Sci*, 26: 85-94, 2011.
 - 30) M. Xavier, D.R. David, R.A. de Souza, A.N. Arrieiro, H. Miranda, E.T. Santana, J.A. Silva, Jr., M.A. Salgado, F. Aimbire, R. Albertini: Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on Achilles tendinitis in rats. *Lasers Surg Med*, 42: 553-558, 2010.
 - 31) Y. Ozawa, N. Shimizu, G. Kariya, Y. Abiko: Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*, 22: 347-354, 1998.
 - 32) A.N. Silva Junior, A.L. Pinheiro, M.G. Oliveira, R. Weismann, L.M. Ramalho, R.A. Nicolau: Computerized morphometric assessment of the effect of low-level laser therapy on bone repair: an experimental animal study. *J Clin Laser Med Surg*, 20: 83-87, 2002.
 - 33) N. Shimizu, K. Mayahara, T. Kiyosaki, A. Yamaguchi, Y. Ozawa, Y. Abiko: Low-intensity laser irradiation stimulates bone nodule formation via insulin-like growth factor-I expression in rat calvarial cells. *Lasers Surg Med*, 39: 551-559, 2007.
 - 34) V. Aleksic, A. Aoki, K. Iwasaki, A.A. Takasaki, C.Y. Wang, Y. Abiko, I. Ishikawa, Y. Izumi: Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK. *Lasers Med Sci*, 25: 559-569, 2010.
 - 35) S. Hirata, C. Kitamura, H. Fukushima, I. Nakamichi, Y. Abiko, M. Terashita, E. Jimi: Low-level laser irradiation enhances BMP-induced osteoblast differentiation by stimulating the BMP/Smad signaling pathway. *J Cell Biochem*, 111: 1445-1452, 2010.
 - 36) D. Gigo-Benato, T.L. Russo, E.H. Tanaka, L. Assis, T.F. Salvini, N.A. Parizotto: Effects of 660 and 780 nm low-level laser therapy on neuromuscular recovery after crush injury in rat sciatic nerve. *Lasers Surg Med*, 42: 673-682, 2010.
 - 37) C.C. Shen, Y.C. Yang, T.B. Huang, S.C. Chan, B.S. Liu: Neural regeneration in a novel nerve conduit across a large gap of the transected sciatic nerve in rats with low-level laser phototherapy. *J Biomed Mater Res A*, 101: 2763-2777, 2013.
 - 38) D. Gigo-Benato, S. Geuna, S. Rochkind: Phototherapy for enhancing peripheral nerve repair: a review of the literature. *Muscle and Nerve*, 31: 694-701, 2005.
 - 39) J.J. Anders, S. Geuna, S. Rochkind: Phototherapy promotes regeneration and functional recovery of injured peripheral nerve. *Neurol Res*, 26: 233-239, 2004.
 - 40) M. Bayat, E. Ansari, N. Gholami, A. Bayat: Effect of low-level helium-neon laser therapy on histological and ultrastructural features of immobilized rabbit articular cartilage. *J Photochem Photobiol B*, 87: 81-87, 2007.
 - 41) D. Avni, S. Levkovitz, L. Maltz, U. Oron: Protection of skeletal muscles from ischemic injury: low-level laser therapy increases antioxidant activity. *Photomed Laser Surg*, 23: 273-277, 2005.
 - 42) R.A. Lopes-Martins, R.L. Marcos, P.S. Leonardo, A.C. Prianti, Jr., M.N. Muscara, F. Aimbire, L. Frigo, V.V. Iversen, J.M. Bjordal: Effect of low-level laser (Ga-Al-As 655 nm) on skeletal muscle fatigue induced by electrical stimulation in rats. *J Appl Physiol* (1985), 101: 283-288, 2006.
 - 43) E.C. Leal Junior, R.A. Lopes-Martins, F. Dalan, M. Ferrari, F.M. Sbabo, R.A. Generosi, B.M. Baroni, S.C. Penna, V.V. Iversen, J.M. Bjordal: Effect of 655-nm low-level laser therapy on exercise-induced skeletal muscle fatigue in humans. *Photomed Laser Surg*, 26: 419-424, 2008.
 - 44) P. Avci, G.K. Gupta, J. Clark, N. Wikonkal, M.R. Hamblin: Low-level laser (light) therapy (LLL) for treatment of hair loss. *Lasers Surg Med*, 2013.
 - 45) E.F. Bernstein: Hair growth induced by diode laser treatment. *Dermatol Surg*, 31: 584-586, 2005.
 - 46) N. Bouzari, A.R. Firooz: Lasers may induce terminal hair growth. *Dermatol Surg*, 32: 460, 2006.
 - 47) T.C. Wikramanayake, R. Rodriguez, S. Choudhary, L.M. Mauro, K. Nouri, L.A. Schachner, J.J. Jimenez: Effects of the Lexington LaserComb on hair regrowth in the C3H/HeJ mouse model of alopecia areata. *Lasers Med Sci*, 27: 431-436, 2012.
 - 48) T.C. Wikramanayake, A.C. Villasante, L.M. Mauro, K. Nouri, L.A. Schachner, C.I. Perez, J.J. Jimenez: Low-level laser treatment accelerated hair regrowth in a rat model of chemotherapy-induced alopecia (CIA). *Lasers Med Sci*, 28: 701-706, 2013.
 - 49) T. Omi, P. Bjerring, S. Sato, S. Kawana, R.W. Hankins, M. Honda: 420 nm intense continuous light therapy for acne. *J Cosmet Laser Ther*, 6: 156-162, 2004.
 - 50) P. Papageorgiou, A. Katsambas, A. Chu: Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 142: 973-978, 2000.
 - 51) M.A. Trelles, I. Allones, J.L. Levy, R.G. Calderhead, G.A. Moreno-Arias: Combined nonablative skin rejuvenation with the 595- and 1450-nm lasers. *Dermatol Surg*, 30: 1292-1298, 2004.
 - 52) S.Y. Lee, K.H. Park, J.W. Choi, J.K. Kwon, D.R. Lee, M.S. Shin, J.S. Lee, C.E. You, M.Y. Park: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings. *J Photochem Photobiol B*, 88: 51-67, 2007.
 - 53) J.C. Sutherland: Biological effects of polychromatic light. *Photochem Photobiol*, 76: 164-170, 2002.
 - 54) T.I. Karu, S.F. Kolyakov: Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg*, 23: 355-361, 2005.
 - 55) M.T. Wong-Riley, H.L. Liang, J.T. Eells, B. Chance, M.M. Henry, E. Buchmann, M. Kane, H.T. Whelan: Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J Biol Chem*, 280: 4761-4771, 2005.
 - 56) D. Pastore, M. Greco, V.A. Petragallo, S. Passarella: Increase

- in $\text{--H}^+/\text{e}^-$ ratio of the cytochrome c oxidase reaction in mitochondria irradiated with helium-neon laser. *Biochem Mol Biol Int*, 34: 817-826, 1994.
- 57) D. Barolet, P. Duplay, H. Jacomy, M. Auclair: Importance of pulsing illumination parameters in low-level-light therapy. *J Biomed Opt*, 15: 048005, 2010.
- 58) J. Chu, S. Wu, D. Xing: Survivin mediates self-protection through ROS/cdc25c/CDK1 signaling pathway during tumor cell apoptosis induced by high fluence low-power laser irradiation. *Cancer Lett*, 297: 207-219, 2010.
- 59) T.I. Karu, L.V. Pyatibrat, N.I. Afanasyeva: Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg Med*, 36: 307-314, 2005.
- 60) C.C. Lan, S.B. Wu, C.S. Wu, Y.C. Shen, T.Y. Chiang, Y.H. Wei, H.S. Yu: Induction of primitive pigment cell differentiation by visible light (helium-neon laser): a photoacceptor-specific response not replicable by UVB irradiation. *J Mol Med (Berl)*, 90: 321-330, 2012.
- 61) J. Lim, R.A. Sanders, A.C. Snyder, J.T. Eells, D.S. Henshel, J.B. Watkins, 3rd: Effects of low-level light therapy on streptozotocin-induced diabetic kidney. *J Photochem Photobiol B*, 99: 105-110, 2010.
- 62) L. Santana-Blank, E. Rodriguez-Santana, K. Santana-Rodriguez: Theoretic, experimental, clinical bases of the water oscillator hypothesis in near-infrared photobiomodulation. *Photomed Laser Surg*, 28 Suppl 1: S41-52, 2010.
- 63) P.C. Silveira, E.L. Streck, R.A. Pinho: Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B*, 86: 279-282, 2007.
- 64) S. Wu, D. Xing, X. Gao, W.R. Chen: High fluence low-power laser irradiation induces mitochondrial permeability transition mediated by reactive oxygen species. *J Cell Physiol*, 218: 603-611, 2009.
- 65) Z.H. Wu, Y. Zhou, J.Y. Chen, L.W. Zhou: Mitochondrial signaling for histamine releases in laser-irradiated RBL-2H3 mast cells. *Lasers Surg Med*, 42: 503-509, 2010.
- 66) K. Plaetzer, T. Kiesslich, B. Krammer, P. Hammerl: Characterization of the cell death modes and the associated changes in cellular energy supply in response to ALPcS4-PDT. *Photochem Photobiol Sci*, 1: 172-177, 2002.
- 67) V. Massey: The chemical and biological versatility of riboflavin. *Biochem Soc Trans*, 28: 283-296, 2000.
- 68) M. Eichler, R. Lavi, A. Shainberg, R. Lubart: Flavins are source of visible-light-induced free radical formation in cells. *Lasers Surg Med*, 37: 314-319, 2005.
- 69) T. Kushibiki, K. Awazu: Controlling osteogenesis and adipogenesis of mesenchymal stromal cells by regulating a circadian clock protein with laser irradiation. *Int J Med Sci*, 5: 319-326, 2008.
- 70) T. Kushibiki, K. Awazu: Blue laser irradiation enhances extracellular calcification of primary mesenchymal stem cells. *Photomed Laser Surg*, 27: 493-498, 2009.
- 71) F.Q. Schafer, G.R. Buettner: Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*, 30: 1191-1212, 2001.
- 72) P. Storz: Mitochondrial ROS--radical detoxification, mediated by protein kinase D. *Trends Cell Biol*, 17: 13-18, 2007.
- 73) H. Liu, R. Colavitti, Rovira, II, T. Finkel: Redox-dependent transcriptional regulation. *Circ Res*, 97: 967-974, 2005.
- 74) K. Irani, Y. Xia, J.L. Zweier, S.J. Sollott, C.J. Der, E.R. Fearon, M. Sundaresan, T. Finkel, P.J. Goldschmidt-Clermont: Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts. *Science*, 275: 1649-1652, 1997.
- 75) R. Schreck, P.A. Baeuerle: A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends Cell Biol*, 1: 39-42, 1991.
- 76) W. Droge: Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 82: 47-95, 2002.
- 77) R. Lavi, A. Shainberg, H. Friedmann, V. Shneyvays, O. Rickover, M. Eichler, D. Kaplan, R. Lubart: Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells. *J Biol Chem*, 278: 40917-40922, 2003.
- 78) V. Borutaite, A. Budriunaite, G.C. Brown: Reversal of nitric oxide-, peroxynitrite- and S-nitrosothiol-induced inhibition of mitochondrial respiration or complex I activity by light and thiols. *Biochim Biophys Acta*, 1459: 405-412, 2000.
- 79) T. Kushibiki, T. Hirasawa, S. Okawa, M. Ishihara: Blue laser irradiation generates intracellular reactive oxygen species in various types of cells. *Photomed Laser Surg*, 31: 95-104, 2013.
- 80) G.A. Guzzardella, M. Fini, P. Torricelli, G. Giavaresi, R. Giardino: Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study. *Lasers Med Sci*, 17: 216-220, 2002.
- 81) M.C. Leung, S.C. Lo, F.K. Siu, K.F. So: Treatment of experimentally induced transient cerebral ischemia with low energy laser inhibits nitric oxide synthase activity and up-regulates the expression of transforming growth factor-beta 1. *Lasers Surg Med*, 31: 283-288, 2002.
- 82) Y. Moriyama, E.H. Moriyama, K. Blackmore, M.K. Akens, L. Lilge: In vivo study of the inflammatory modulating effects of low-level laser therapy on iNOS expression using bioluminescence imaging. *Photochem Photobiol*, 81: 1351-1355, 2005.
- 83) H. Tuby, L. Maltz, U. Oron: Modulations of VEGF and iNOS in the rat heart by low level laser therapy are associated with cardioprotection and enhanced angiogenesis. *Lasers Surg Med*, 38: 682-688, 2006.
- 84) M. Eichler, R. Lavi, H. Friedmann, A. Shainberg, R. Lubart: Red light-induced redox reactions in cells observed with TEMPO. *Photomed Laser Surg*, 25: 170-174, 2007.
- 85) C.F. Rizzi, J.L. Mauriz, D.S. Freitas Correa, A.J. Moreira, C.G. Zettler, L.I. Filippin, N.P. Marroni, J. Gonzalez-Gallego: Effects of low-level laser therapy (LLLT) on the nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in traumatized muscle. *Lasers Surg Med*, 38: 704-713, 2006.
- 86) C. Lee, J.P. Etchegaray, F.R. Cagampang, A.S. Loudon, S.M. Reppert: Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell*, 107: 855-867, 2001.
- 87) L. Fu, M.S. Patel, A. Bradley, E.F. Wagner, G. Karsenty: The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell*, 122: 803-815, 2005.
- 88) S. Kawasaki, S. Ebara, K. Nakayama, K. Takaoka: The E-Box motif, recognized by tissue-specific nuclear factor(s), is important for BMP-4 gene expression in osteogenic cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 263: 560-565, 1999.
- 89) T. Kushibiki, T. Tajiri, Y. Ninomiya, K. Awazu: Chondrogenic mRNA expression in prechondrogenic cells after blue laser irradiation. *J Photochem Photobiol B*, 98: 211-215, 2010.

著者紹介



榎引 俊宏 (Toshihiro Kushibiki)
2005年3月, 京都大学再生医科学研究
所生体材料学分野において博士後期課
程修了. 博士(工学). 2005年4月-
2006年3月, 大阪大学21世紀COEプ
ログラム「細胞・組織の統合制御にむ
けた総合拠点形成」特任研究員. 2006
年4月-2006年9月, 同 特任助手.

2006年10月-2011年3月, 大阪大学大学院工学研究
科グローバル若手研究者フロンティア研究拠点 特任講
師. 2006年10月-2010年3月, 科学技術振興機構さ
きがけ「光の創成・操作と展開」研究者. 2008年10月
-2010年9月, Harvard Medical School 客員准教授,
2008年10月-, Massachusetts General Hospital 客員研
究員. 2011年4月-2012年3月, 大阪大学臨床医工学
融合研究教育センター 招へい准教授. 2011年11月-,
防衛医科大学校医用工学講座 准教授. 2010年11月-,
日本レーザー医学会 評議員. 平成18年度日本レーザー
医学会総会賞, 第31回レーザー学会奨励賞, 平成20
年度文部科学大臣表彰若手科学者賞などを受賞.



平沢 壮 (Takeshi Hirasawa)
平成22年, 長岡技術科学大学大学院電
気電子情報工学専攻 修了. 平成22年,
防衛医科大学校医用工学講座 助教. 光
及び超音波を用いた診断・治療技術に
関する研究に従事している. 日本レー
ザー医学会, 日本光学会, 日本生体医
工学会, 日本超音波医学会 各会員.



大川 晋平 (Shinpei Okawa)
2006年, 慶應義塾大学大学院理工学研
究科後期博士課程修了. 博士(工学).
2006年, 電気通信大学知能機械工学科
助教. 2012年, 防衛医科大学校医用工
学講座 助教.



石原 美弥 (Miya Ishihara)
平成6年, 慶應義塾大学大学院理工学
研究科 修了. 平成8年, 防衛医科大学
校医用電子工学講座 助手(平成18年
に医用工学講座に改称). 平成19年,
同 准教授. 平成23年, 同 教授. 東
海大学医学部整形外科学 非常勤教授.
日本生体医工学会 代議員. SPIE Bios

Program committee アジア代表委員. IFMBE The women
in medical and biological engineering committee 委員. 日
米先端科学(JAFoS) シンポジウム プランニンググル
ープメンバー. 日本レーザー医学会 理事, 渉外・広
報委員会 委員, COI委員会 委員および編集委員会 委
員. 平成14年, The 5th The Tissue Engineering Society
International, Best Oral Presentation. 平成17年, 日本エム・
イー学会 荻野賞. 平成22年, 長寿科学振興財団 会長賞.